

**Active ingredient support in the form of a film****Publication number:** CN1312710 (A)**Publication date:** 2001-09-12**Inventor(s):** ASMUSSEN BODO [DE]; HORSTMANN MICHAEL [DE]**Applicant(s):** LOHMANN THERAPIE SYST LTS [DE]**Classification:****- international:** A61K9/00; A61K9/20; A61K9/70; A61K9/00; A61K9/20; A61K9/70; (IPC1-7): A61K9/70; A61K9/00; A61K9/20**- European:** A61K9/00Z2; A61K9/00M18B; A61K9/00M18D; A61K9/00M18F; A61K9/20K; A61K9/70B**Application number:** CN19998009709 19990731**Priority number(s):** DE19981037073 19980817**Also published as:**

- DE19837073 (A1)
- TR200100564 (T2)
- PL346145 (A1)
- MXPA01001402 (A)
- JP2002523359 (T)
- ES2252968 (T3)
- EP1109541 (A1)
- EP1109541 (B1)
- EP1109541 (B8)
- WO0010539 (A1)
- DK1109541 (T3)
- CA2339836 (A1)
- CA2339836 (C)
- BR9913444 (A)
- AU5729999 (A)
- AT306912 (T)

&lt;&lt; less

Abstract not available for CN 1312710 (A)

Abstract of corresponding document: DE 19837073 (A1)

The invention relates to a active ingredient support in the form of a film. Particles of a substrate containing an active ingredient are deposited on the surface of said support which is characterised in that said particles are solidly fixed onto the surface of said active ingredient in the form of a film or are embedded in said surface.

Data supplied from the esp@cenet database -- Worldwide

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 9/70

A61K 9/00 A61K 9/20

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99809709.8

[43] 公开日 2001 年 9 月 12 日

[11] 公开号 CN 1312710A

[22] 申请日 1999.7.31 [21] 申请号 99809709.8

[30] 优先权

[32] 1998.8.17 [33] DE [31] 19837073.3

[86] 国际申请 PCT/EP99/05549 1999.7.31

[87] 国际公布 WO00/10539 德 2000.3.2

[85] 进入国家阶段日期 2001.2.16

[71] 申请人 LTS 罗曼治疗方法有限公司

地址 德国安德奈斯市

[72] 发明人 波多·阿斯姆森

米歇尔·侯斯特曼

[74] 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责任公司

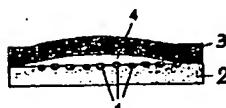
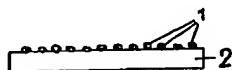
代理人 吴磊

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图页数 2 页

[54] 发明名称 成膜活性物质载体

[57] 摘要

一种具有含活性物质基质粒子的成膜活性物质载体，该粒子可涂敷在该载体的表面，其特征在于该粒子是固定连接于成膜活性物质载体的表面，或者分别包埋于其中。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

## 权利要求书

- 1、一种含活性物质基质粒子的成膜活性物质载体，该粒子可施加于该载体的表面，其特征在于该粒子固定连接于成膜活性物质载体的表面或分别包埋于其中。
- 2、根据权利要求 1 的成膜活性物质载体，其特征在于该粒子用一种溶剂固定在载体上。
- 3、根据权利要求 1 的成膜活性物质载体，其特征在于该粒子在压力和/或温度的作用下而固定在载体上。
- 4、根据权利要求 1 至 3 的任一项或多项的成膜活性物质载体，其特征在于富集含活性物质粒子的表面由另外成膜层所覆盖。
- 5、根据权利要求 4 的成膜活性物质载体，其特征在于该另外的成膜层是水蒸气可扩散的。
- 6、根据权利要求 1 至 5 的任一项或多项的成膜活性物质载体，其特征在于两成膜层在含活性物质粒子周围构成一个封闭的空腔，其空腔封入一种气体填充物。
- 7、根据权利要求 6 的成膜活性物质载体，其特征在于该气体填充为空腔中所含气体发生试剂的产物，其在湿气、温度和/或光的影响下可活化。

8、 根据权利要求 1 至 7 的任一项或多项成膜活性物质载体，其特征在于空腔内包含至少一种另外的成膜物体，该物体表面上有含活性物质的粒子，其固定连接于成膜物体上。

9、 根据权利要求 1 至 8 的任一项或多项的成膜活性物质载体，其特征在于该空腔包含成膜物体，所述成膜物体形成作为气体发生辅助物质所用的辅助物质载体。

10、 根据权利要求 1 的成膜活性物质载体，其特征在于将一种微溶性活性物质粒子涂布在其上，其粒子大小在 50 微米以下，优选在 5 微米以下。

11、 一种成膜活性物质载体用作化妆品、医药或食品技术产品的给药。

01.03.28

## 说 明 书

---

### 成膜活性物质载体

本发明涉及一种具有含活性物质基质粒子的成膜活性物质载体，该粒子可涂敷在其表面上。

被应用于口部及其粘膜上的给药方式。

US 3,444,858 叙述了以似明胶状材料为基底的药剂条片。

早在 1937 年，在“新英格兰医学杂志”（New England Journal of Medicine）第 289 卷的第 533 至 535 页中就已经叙述了成膜的药剂。

从 DE-OS 24 49 865 已知有薄膜形式的医药活性物质载体，其同时含有不同的活性物质和活性物质浓度。

EP 0 219 762 叙述一种含淀粉、明胶、甘油和/或山梨醇的水溶性薄膜，其利用一种辊涂方法来涂布。在这有关文献中提到也可利用这些给药方式为化学试剂、调味剂的制造等等所用。

加拿大专利申请 492 040 叙述一种用活性物质、以及明胶或琼脂、谷蛋白、羧乙烯基聚合物、多元醇、植物黏质、或蜡和水来制造成膜制剂的方法。

EP 0 460 588 公开了一种适于制造成膜系统的配方。在此，一种含 20-60%（重量）成膜剂、2-40%（重量）胶凝剂、0.1-35%（重量）活性物质，惰性填充剂的制剂最多为 40%（重量）时，为特别优选的状况。其他物质当中，提到的聚乙烯醇作为凝胶剂。

根据 DE-OS 36 30 603，特别适合的是将一种平板形状药剂形式应用于载体物质，其形成一种释放薄膜，以这种方式，其可在每次服用时被剥下。

US 4,128,445 与 US 4,197,289 讨论到装载含活性物质的载体材料的可行技术性解决方法。该专利叙述在干燥与潮湿环境下的装载方法，其目的在于达到活性物质在这些层上面均匀分布，或可利用静电来进行。

US Re 31764 揭示一种将医药活性物质以液滴施加在平板基质上的可能性的详细说明。在这有关文献中，叙述用电场使活性物质的压电施装机制。

US 5,089,307 叙述一种水溶性多糖、多元醇和水的热合食用薄膜。然而，其中所叙述的只有食品应用而不是医药应用。

由 US 5,714,007 得知可提供具粉状活性物质的医药配方的表面。最后，利用活性物质粒子的静电充电来进行平面层的活性物质装载，活性物质载体带有相反的电荷，所述装载由电压、极性或作用时间来控制。

US 4,851,394 叙述基于葡甘露聚糖与甘油的食用薄膜作为一种软胶囊覆套或作为食品包装，其在被使用时会溶解。

US 5,232,704 公开口服医药形式，其中利用因液体进入造成气体发生而产生的提升力，来作为一种延长在胃中滞留时间的方法，并达到延长作用时间的目的。

US 5,047,244 叙述成膜系统，有利的是，其中一种水可溶胀层和水不溶性阻挡层的双层结构。本文献报道了有关聚合物（如聚乙二醇）的使用，胶态二氧化硅、生物黏合剂（如羧基官能化聚合物、聚乙烯醇及其他辅助剂）的使用。

01.03.20

然而，上述制剂并不符合下列在最初所提的医药给药方式的需求；或者它们虽符合这些需求，结果却令人非常不满意。该需求包括：

- 其必须可以极准确且精密的再现方式制备活性物质制剂；
- 成品给药方式必须包含量与质不变的活性物质，且其必须具有所需的机械安定性；
- 给药方式必须以预定的方式将活性物质释放到器官，非立即和不可控制地，而是平均且经过一段延长的时间；
- 在口服应用的情况下，在胃中的滞留时间必须按所需的作用期间而增加；
- 应增加微溶性活性物质成分的溶解速率；
- 当薄膜物件用作口服应用的成品给药方式时，其应保持其平板的形状并避免卷曲，而所述的卷曲状态在流延薄膜情况中是一种常见的现象。

现有技术所提到的系统和配方并未令人满意地符合这些需求。因此，本发明的目的在于提供一种在权利要求 1 的介绍部分所提的成膜活性物质载体，其能够由准确且精密的再现活性物质剂量，以及以预定传递速率准确且精密的再现活性物质释放，而且其包括的活性物质是在机械稳定的成膜活性物质载体上面或内部，可保护其不会过早被移除。

本发明目的通过本发明以最初所提及的那种成膜活性物质载体来达到，其中含活性物质的基质粒子是固定连接于该基质上。本发明的一个实施方案提供用一种溶剂将粒子固定在基质上。在本实施方案中，粒子最初粘附在载体薄膜上，与湿气或溶剂蒸汽相互作用，或在压力和/或温度的作用下来实现发明目的。

01.03.26

本发明一个优选的实施方案利用通过施加另外的成膜层达到药物粒子的包胶。这种附加层的应用可由使用或不使用溶剂或热的压延加工来进行控制。还有一项优点就是，使用一种含活性物质制剂的易溶粒子，则可最优化地实现粒子在载体层上或内的粘合。此成膜活性物质载体的实施方案中，关于本发明最重要的就是该另外的成膜层是水蒸气可扩散的。在此，所应用的第二成膜层对于已施用到载体表面的粒子能提供附加的保护，并且在选择适当的薄膜时，活性物质的释放速率由可调整活性物质的释放特征的这点理由来控制，其特征可在方法中预先决定，特别是这种释放过程可以被延缓的。

当本方法用于层压的两种薄膜彼此在边缘轮廓密封时，通过使用在例如含水环境中发生气体的成分，可利用层压板做成一种充气可浮式小袋，在胃中作为一种保胃系统。

该活性物质释放的进一步迟缓作用可由本发明的特定实施方案来实现，其中在活性物质载体的空间中包含至少一种另外的成膜物体，该空间由于气体的产生而膨胀，在其表面上存在含活性物质粒子，它固定连接于该物体上。

此外，附加的成膜物体可存在于活性物质载体的空腔中，它适合作为气体发生的辅助物质载体。

成膜活性物质载体的使用提供作为化妆品、医药或食品技术产品的给药方式。

从附图所概略表示的实施方案的一些实例说明，本发明进一步细节与优点将更加清楚。

附图表示：

图 1 至图 6: 不同但类似的根据本发明成膜活性物质载体实施方案的剖视图和侧视图。

图 1: 一种拥有含活性物质基质的粒子(1)的成膜活性物质载体(2)的剖视图, 该粒子固定粘合在载体上。当使用微溶性活性物质时, 在此可使用一种将微粒化形式的该活性物质均匀施加在表面上的步骤, 该粒子大小在 50 微米以下, 优选在 5 微米以下, 而且为了避免凝聚作用, 在表面上涂敷同样的活性物质。在此情况中, 可为成膜药物载体选择一种易溶于水的基剂。

图 2 表示成膜活性物质载体的另一个实施方案, 有活性物质粒子(1)、成膜载体(2)及层压于其上的另外的成膜载体(3)。

图 3 表示一种成膜活性物质载体(2)的替代实施方案, 有活性物质粒子(1)固定连接于其表面上, 该活性物质载体(2)由成膜层(3)所覆盖或包封, 由此形成一个空腔(4)。

根据图 4, 成膜活性物质载体(2)与覆盖该载体的成膜层(3)形成一个空腔(4), 其中包埋附加的成膜元件(2'), 包含固定于其表面上的活性物质粒子(1)。向空腔(4)中供给成膜辅助物质载体(5、6)用以产生气体。; 为了利用湿气的进入而使得辅助物质载体活化, 成膜层(3)由使用水蒸气可扩散的材料所生成。向活性物质载体(2)提供固定于其表面上的活性物质粒子。

如图 5 所示, 根据本发明的其他替代实施方案的装置, 向本发明提供一种成膜活性物质载体(2)与一种水蒸气可扩散层(3), 进而形成一个空腔(4), 它包含成膜活性物质载体(5、6)。活性物质粒子(1)固定在层(2、3)的内表面上。

图 6 表示利用分离装置(7), 将由层(2、3)组成的同一股物质分

离，并且向其提供活性物质粒子（1）。

图1至6中所示的药物载体（2、2'）是由一种成膜物质制成的薄膜所构成，所述成膜物质可以为聚乙烯醇、明胶、支链淀粉或其他糖类、植物胶及聚乙烯基吡咯烷酮，其中所述的聚乙烯醇，优选为水解度在1-20%（重量）之间，特别优选为12%的羟基由乙酰基取代的纤维素衍生物。此外，糖、葡萄糖、山梨醇、聚乙二醇及其他水溶性添加剂都可方便地添加至其中以便调节溶解性。高达30%（重量）的表面活性剂的添加可改进含活性物质粒子（1）的润湿性。

添加高达40%（重量）的填料并不会削减本发明的优点，而且同样适合改进溶解性能。举例说明但并不限于此例，适合本目的的物质有二氧化硅、二氧化钛、碳酸钙、硫酸钙、磷酸钙、滑石或这些物质的混合物。

为改良人对其的接受度，也可添加调味料，其有利于在层中形成一种成滴内相。

此外，增味物质如糖精酸钠、其他增甜剂、盐或糖的衍生物都可以用来增进味道的效果，还有例如低分子有机酸，如苹果酸、己二酸或柠檬酸。另外，稳定剂（如抗氧化剂）可提高附着活性物质粒子的保存期限。

这些可由上述薄膜本身的基本成分构成，也可由更亲脂的部分如蜡或类似树脂类物质组成。

热塑性成分，以及水溶性聚合物（如聚乙烯）在使用于载体薄膜上之后，都适合用于包埋。

通常活性物质可以纯的及优化微粒的形式来施用。

成膜产品或初始产品优选 20 至 300 微米的厚度；其尺寸大小最好是 0.5-8 厘米<sup>2</sup>。

经由根据本发明将一种第二成膜层（3）涂布在活性物质载体（2）上，则有可能保护并包封涂布在表面上的粒子。取决于基底材料以及对温度的敏感度，其可由热压延、靠溶剂辅助而黏合、或现有技术中熟练技术人员所知方法来实现。

通过进一步的加工，例如利用型压或类似成形装置，薄膜层压品可得到所需的几何轮廓，例如一种适于填入胶囊的形状。以这种方式，有可能得到例如显著延迟活性物质释放特征。

如果意欲层压两种薄膜，在边缘轮廓处相互密封，由此可能达到进一步的特殊效果。

一方面，如此可达到最大延迟活性物质释放速率；另一方面，该层压品在胃中或肠道内可用作一种保胃治疗产品，由在一种根据本发明的装置的内部空间使用气体发生成分，该装置成形为一小袋并有水蒸气可扩散层。

根据本发明的成膜活性物质载体有广泛的应用，其可以适度的成本高产量在工业生产方法中生产，且其以最佳方式解决在一开始所提及的课题。

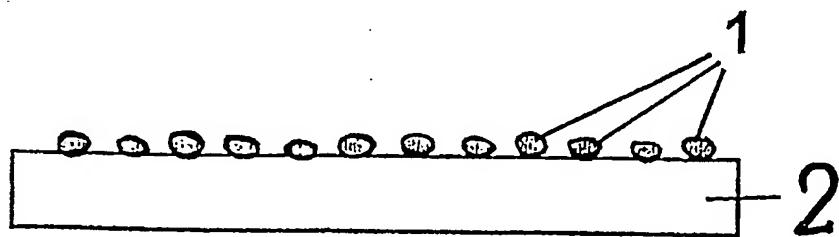


图 1

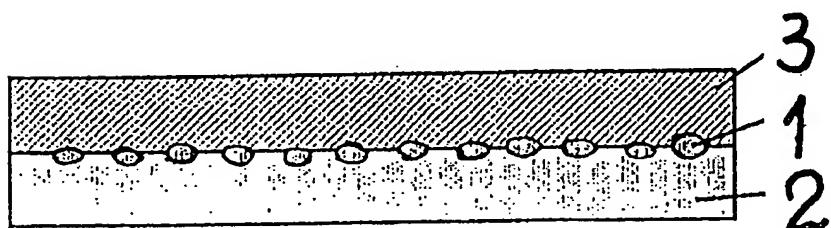


图 2

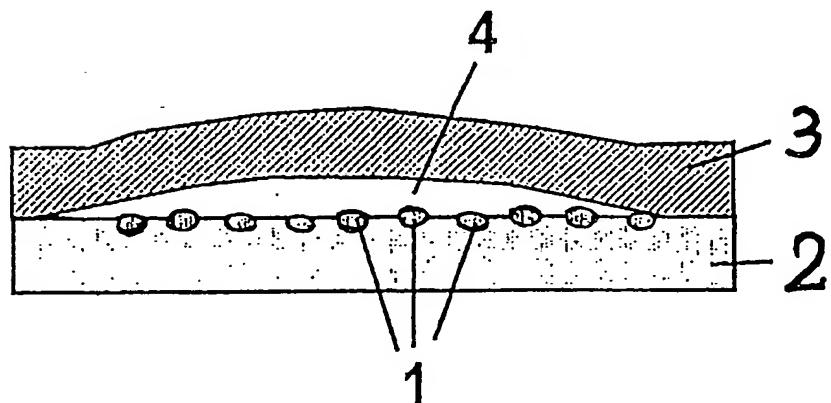


图 3

01-02-16

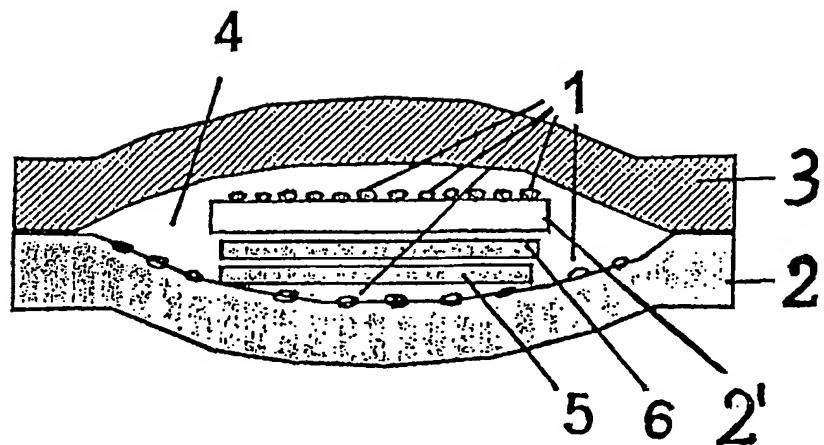


图 4

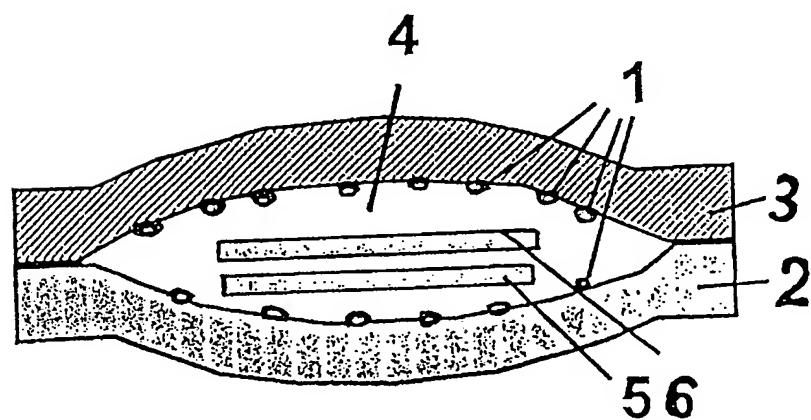


图 5

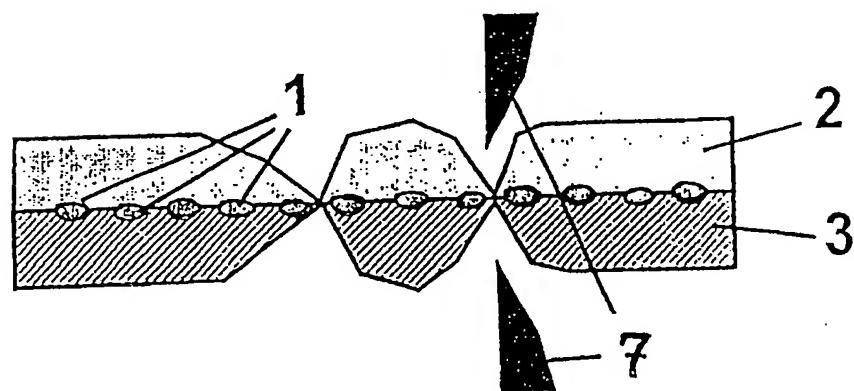


图 6